



TITLE:

Studies on the identification and characterization of factors that regulate uncoupling protein 1 expression in beige adipocytes( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Iwase, Mari

---

CITATION:

Iwase, Mari. Studies on the identification and characterization of factors that regulate uncoupling protein 1 expression in beige adipocytes. 京都大学, 2020, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22510>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2021-03-23に公開

( 続紙 1 )

京都大学	博士（農学）	氏名	岩瀬 麻里
論文題目	Studies on the identification and characterization of factors that regulate uncoupling protein 1 expression in beige adipocytes (ベージュ脂肪細胞における脱共役タンパク質 1 発現調節因子の同定と機能解析に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>世界保健機関の疫学調査によると、現在、全世界の肥満・過体重者は 27 億人以上にのぼると報告されている。肥満は過食および運動不足に起因すると考えられ、生活の現代化に伴い近年急激に増加している。肥満は糖尿病や脂質異常症などの代謝異常症をはじめとする様々な生活習慣病の成因となるため、肥満者人口の増加は世界的な健康問題であるとともに医療経済問題となっている。</p> <p>肥満は体内に脂肪組織が過剰蓄積した状態と定義されている。脂肪細胞はその性質により白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞の 2 種類に大別される。褐色脂肪細胞はミトコンドリア内膜上に発現する脱共役タンパク質 1 (UCP1) による熱産生を介し、低温下での体温維持に寄与する。近年、成人においても機能的な褐色脂肪細胞の存在が示され、肥満度と褐色脂肪組織活性が逆相関することが明らかにされた。また、寒冷刺激などの特定の刺激に応じて、白色脂肪組織中に UCP1 を発現する褐色様白色脂肪細胞（ベージュ脂肪細胞）が発生し（褐色化）、全身のエネルギー消費に寄与しうることが明らかとなり、肥満に対する予防・治療の標的として褐色脂肪組織機能が注目されている。本研究では、白色脂肪細胞における内因性および外因性の UCP1 発現調節因子の同定および機能解析を行うことを目的とした。</p> <p>第 1 章では、マイクロアレイ解析により同定した glycerol kinase (Gyk) と UCP1 発現との関連について述べている。グリセロールを基質としてグリセロール-3-リン酸の合成を触媒する Gyk を鼠蹊部白色脂肪組織 (iWAT) 特異的にノックダウン (KD) したマウスを作製した。このマウスは iWAT における <i>Ucp1</i> 発現量が減少した。Gyk を KD した iWAT 由来培養脂肪細胞において、Gyk KD は、<math>\beta</math> アドレナリン受容体作動薬刺激下でも <i>Ucp1</i> 発現上昇を抑制し、リン酸化 CREB および <i>Ucp1</i> promoter・CRE 転写活性を減少させたが、膜透過性 cAMP アナログ存在下ではこれらの影響は認められなかった。トリアシルグリセロール合成に関与する Gyk の KD により細胞内一価不飽和脂肪酸が有意に増加した。特にパルミトレイン酸添加がアドレナリン刺激下の <i>Ucp1</i> 発現上昇を抑制することから、細胞内パルミトレイン酸濃度上昇がこれに関与することを明らかにした。以上より、Gyk は <math>\beta</math> アドレナリン受容体刺激時の脂肪酸代謝を制御し <i>Ucp1</i> 発現上昇に寄与する内因性因子であることが示された。</p>			

第 2 章では、RNA-sequence 解析により、寒冷刺激下の褐色脂肪組織 (BAT) および iWAT において発現量が高い long non-coding RNA として新規に同定した lncRNA 2310069B03Rik (2310069B03Rik) と UCP1 発現との関連について述べている。褐色脂肪組織機能を亢進させることが知られている、 $\beta 3$  アドレナリン受容体作動薬およびペルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) アゴニスト投与は、BAT および iWAT において *Ucp1* のみならず、2310069B03Rik の遺伝子発現量を増加させた。一方で、iWAT 由来培養脂肪細胞における 2310069B03Rik を強制発現させた際には、褐色化関連遺伝子の発現抑制が認められた。寒冷刺激時の脂肪組織における経時的な遺伝子発現量を定量した結果、*Ucp1* は寒冷初期に急激に増加し、その後一定の発現量を示すのに対し、2310069B03Rik は比較的長期の寒冷刺激により発現量が増加することが明らかとなった。以上の結果から、寒冷刺激に応じて、2310069B03Rik は *Ucp1* より後発的に発現上昇することで、*Ucp1* 発現上昇を抑制する内因性因子であることが示された。

第 3 章では、セリ科植物から抽出した suksdorfin が脂肪細胞分化および *Ucp1* 発現に与える影響について述べている。3T3-L1 前駆脂肪細胞に対する脂肪細胞分化促進活性を指標に同定された suksdorfin は、3T3-L1 前駆脂肪細胞に対して添加された際に、脂肪細胞分化関連遺伝子の発現を促進させ、脂肪蓄積量を増加させたことから、脂肪細胞分化促進活性を有する天然物であることが明らかになり、その分子機構として suksdorfin の有する PPAR $\gamma$  リガンド活性が関与することが示唆された。肥満・糖尿病モデルマウスに対する suksdorfin 投与は、肥満による糖・脂質代謝異常を改善することを明らかにした。さらに、iWAT 由来培養脂肪細胞に対する suksdorfin 添加は *Ucp1* 発現を上昇させることを示した。以上の結果から、suksdorfin は PPAR $\gamma$  の活性化を介し、褐色脂肪細胞機能亢進作用を示す食用植物由来成分であることが示された。

以上の結果より、suksdorfin のような食事由来外因性因子摂取により *Ucp1* 発現調節が可能であり、本研究で同定した内因性 *Ucp1* 発現調節因子は新たな肥満症の予防・治療の標的となることが期待されると結論付けている。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は 1 頁を 3 8 字×3 6 行で作成し、合わせて、3, 0 0 0 字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、4 0 0 ~ 1, 1 0 0 words で作成し  
審査結果の要旨は日本語 5 0 0 ~ 2, 0 0 0 字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

寒冷刺激などに応じて白色脂肪組織中に発生するベージュ脂肪細胞が、脱共役タンパク質 1 (UCP1) の機能を介して、全身のエネルギー消費に寄与していることが明らかとなった。そのため、肥満に対する予防・治療の標的としてベージュ脂肪細胞が注目されているが、その機能調節因子や発生機構は未解明な点が多い。肥満に伴う生活習慣病の増加が世界的な健康問題となっているため、肥満の予防・治療に寄与する、内因性及び外因性の UCP1 発現調節因子の同定及び機能解析を行った本論文は、社会的な要求性も高い研究課題を取り扱ったものであると考えられる。評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. マイクロアレイ解析により同定した Glycerol kinase は、白色脂肪細胞においてアドレナリン受容体刺激時の脂肪酸代謝を制御し *Ucp1* 発現上昇に寄与する内因性因子であることを示した。
2. RNA sequence 解析により同定した long non-coding RNA 2310069B03Rik は *Ucp1* より後発的に発現上昇することで、白色脂肪細胞において *Ucp1* 発現上昇の抑制に関与する内因性因子であることを示した。
3. セリ科植物から抽出した *suksdorfin* はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\gamma$  の活性化を介し、白色脂肪細胞において褐色脂肪細胞様機能を亢進する作用をもつ食用植物由来成分であることを示した。

以上のように、本論文は白色脂肪細胞において特定の食品成分が UCP1 発現を上昇させたことから、食品成分摂取による褐色化の制御が可能であることを示した。さらに本論文で同定した内因性因子は *Ucp1* 発現調節機構における新たな調節因子として、肥満に対する予防・治療の新たな標的分子と成り得ることが期待される。これらは肥満を予防・治療する観点から、食品生理学、健康科学、食品化学の発展に寄与するところが大い。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、令和 2 年 2 月 10 日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から 3 ヶ月以内）